UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1951 — N° 47

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU TRAITEMENT DES PEMPHIGUS ET DE LA MALADIE DE DUHRING-BROCQ

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

Présentée et soutenue publiquement en juillet 1951

PAR

Constantin FAMILIADÈS

Membres du Jury

MM. NANTA, *Président.*
GADRAT
LAPORTE *Assesseurs.*
BAZEX
DIEULAFÉ, *Suppléant.*

TOULOUSE
IMPRIMERIE DELORT ET MERCIER
Impasse Saint-Aubin

1951

Contribution à l'étude du Traitement des Pemphigus et de la Maladie de Dühring-Brocq

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1951 — N° 47

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU TRAITEMENT DES PEMPHIGUS ET DE LA MALADIE DE DUHRING-BROCQ

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

Présentée et soutenue publiquement en juillet 1951

PAR

Constantin FAMILIADÈS

Membres du Jury

MM. NANTA, *Président.*

GADRAT, LAPORTE, BAZEX — *Assesseurs.*

DIEULAFÉ, *Suppléant.*

TOULOUSE

IMPRIMERIE DELORT ET MERCIER

Impasse Saint-Aubin

1951

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

	MM.
DOYEN	LEFEBVRE.
ASSESSEUR	BRUSTIER.
Doyens honoraires	GORSE, CALVET.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. RISPAL. MM. MÉRIEL MM. GARIPUY.
LAFFORGUE. CLERMONT. RIBAUT.
SERR. VALLOIS.

PROFESSEURS

	MM.
Clinique de neurologie et de psychiatrie	RISER.
Clinique médicale	TAPIE, ROQUES.
Clinique obstétricale	GUILHEM.
Physiosologie	SOULA.
Clinique chirurgicale et du Cancer	DUCUING.
Physique biologique et médicale	BUGNARD.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	NANTA.
Chimie et Toxicologie	BRUSTIER.
Pathologie générale et médecine expérimentale	SENDRAIL.
Clinique chirurgicale et gynécologie	LEFEBVRE.
Anatomie	LAZORTHES.
Histoire naturelle	DELAS.
Clinique médicale infantile et puériculture	SOREL (R.)
Pharmacie	CAUJOLLE.
Pathologie interne et Clinique des Maladies de la Tuberculose	MOREL.
Bactériologie, hygiène, médecine sociale	ANDRIEU.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	VIRENQUE.
Clinique des maladies des voies urinaires	FABRE (P.)
Matière médicale	VINCENT.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	MÉRIEL.
Anatomie pathologique	FABRE (J.)
Clinique O.R.L. et de chirurgie maxillo-faciale	CALVET.
Clinique ophtalmologique	CALMETTES.
Chimie biologique	VALDIGUIÉ (P.)
Médecine légale et du Travail	PLANQUES.
Histologie et Embryologie	BROUSSY.
Médecine Sociale	BOUNHOURE.
Thérapeutique	GADRAT.
Pathologie Chirurgicale	GRIMOUD.
Stomatologie	CADENAT.
Professeur à titre personnel	BAISSET.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie	M. COULOUMA.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

	MM.
Anatomie	POULHÈS.
Histologie	BIMES.
Sciences naturelles	BOUISSET.
Pharmacie	COUTURIER.
	Mmes
Botanique	DULUCQ-MATHOU.
Bactériologie	ENJALBERT.
	MM.
Chimie Biologique	POLONOVSKI.
Physique médicale	AUVERGNAT.
Chimie générale pharmaceutique	BLANC.

AGREGES

	MM.
Médecine	DARNAUD.
	GÉRAUD.
	DARDENNE.
	LAPORTE (J.)
	BAUDOT.
Ophtalmologie	DÉODATI.
Physique médicale	MARQUÈS.
Obstétrique	PONTONNIE.
Chirurgie	RIEUNAU.
	DIEULAFÉ.
	DAMBRIN (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	CLAUX.
Urologie	LHEZ.

COURS COMPLEMENTAIRES

	MM.
Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes	GUILHEM.
Chimie biologique	DOUSTE-BLAZY.
Chimie pathologique	VALDIGUIÉ (P.)
Chimie minérale	BLANC.
Physique pharmaceutique	AUVERGNAT.
Dermatologie et Syphiligraphie	
Législation pharmaceutique	BAZEX.
Tuberculose	BOUISSET.
Chirurgie pulmonaire	MOREL.
Parasitologie	DAMBRIN (P.)
	BAUDOT.
	Mme
Cryptogamie	DULUCQ-MATHOU.
	MM.
Chimie analytique	BLANC.
Hydrologie et géologie	ASTRE.
Anatomie médico-chirurg.	THOMAS.
Pharmacodynamie (Méd.)	BAISSET.
Pharmacodynamie (Pha.)	CAUJOLLE.
Bactériologie et Hygiène	LAPORTE.
Ophtalmologie	DÉODATI.
Neuro-chirurgie	LAZORTHES.
Mycologie	MORQUIER.
Physiologie	COLOMBIES.
Psychiatrie	GAYRAL.
Urologie	LHEZ.

Secrétaire de la Faculté ARGILAS.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération en date du 12 mai 1891)

R. UNIV. BIBLIOTHEEK

A MA FEMME

Qu'elle trouve ici le témoignage
de ma profonde affection.

A MES PARENTS

Qui ont tant fait pour moi et pour qui je garde une immense reconnaissance.

A MES BEAUX-PARENTS

A MA SŒUR ET A MON FRERE

A MA FAMILLE

A MON AMI WILLIAM HENDRY

A MON PRESIDENT DE THESE :

Monsieur le Professeur NANTA

Qui nous a fait le grand honneur de bien vouloir présider cette thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Professeur GADRAT

Qui a bien voulu nous confier ce travail.

Qu'il veuille bien trouver dans ce modeste ouvrage l'expression de notre gratitude.

A Monsieur le Professeur BAZEX

Que nous remercions de l'aide qu'il nous a apportée au cours de ce travail.

A Monsieur le Professeur LAPORTE

A Monsieur le Professeur DIEULAFE

Contribution à l'Etude du Traitement des Pemphigus et de la Maladie de Dühring-Brocq

Pendant très longtemps, toute éruption bulleuse était considérée comme un « pemphigus », ce qui entretenait une confusion extrême.

On est d'accord aujourd'hui pour éliminer de ce groupe :

a) Les dermites artificielles produites par irritation externe de nature physique ou chimique.

b) Les dermatoses bulleuses pouvant accompagner certaines maladies nerveuses ou affections bien classées : telles que la lèpre, la syringomyélie, l'érysipèle, l'eczéma.

c) Les éruptions bulleuses microbiennes d'origine exogène : telles que l'impétigo bulleux, le pemphigus épidémique des nouveau-nés.

Ayant éliminé toutes ces affections, on ne se trouve plus en présence que de deux *grandes dermatoses bulleuses :*

a) Les Pemphigus Vrais.

b) La maladie de Dühring-Brocq.

Bien qu'au point de vue clinique et histologique ces deux maladies soient dissemblables, nous rangerons la dermatite de Dühring dans le cadre du pemphigus car la possibilité d'une étiologie voisine n'est pas exclue. En effet, BRANDT, URBACH et WOLFRAM ont montré qu'il était possible de réaliser le diagnostic sérologique de ces deux affections avec le même antigène.

En outre, leur limite clinique n'est pas toujours très nette et beaucoup d'auteurs ont admis l'existence de « formes de passage » (BERNHARDT).

Tous ces faits expliquent et justifient les nombreux traitements communs essayés dans ces deux maladies.

Avant d'aborder le chapitre de la thérapeutique des pemphigus, il nous paraît indispensable de rappeler les quelques connaissances acquises sur leur étiologie.

Etiologie des Pemphigus

La nature et les causes des maladies du groupe des pemphigus ne sont pas, jusqu'à présent, très bien établies. De nombreuses théories ont été proposées. Nous passerons très rapidement en revue les principales d'entre elles et nous nous arrêterons un peu plus longuement sur celle qui paraît la plus plausible, c'est-à-dire la théorie infectieuse qui, de tout temps, a fortement influencé la conduite thérapeutique.

I. - Théories basées sur la rétention

Tour à tour on a incriminé :

— l'excès d'albumine dans le sang (Gilibert)

— l'élimination cutanée de substances que le rein malade ne peut éliminer (Bazin)

— la rétention azotée (Fuchs)

— la rétention chlorurée (Krieser, Fodor, Kartamitchew, Pokorny).

II. - Théories basées sur la présence de lésions nerveuses

Pour certains auteurs les pemphigus seraient dûs à des lésions du système nerveux.

Meyer-Kaposi, Sinsky ont observé une évolution scléreuse généralisée de la moëlle épinière.

Ferraro et Stephanini ont trouvé des lésions des ganglions sympathiques.

Buschke et Ollendorff, se basant sur les recherches histologiques de Bidschowsky, ont mis en évidence des grosses lésions dans les centres supérieurs du sympathique.

Mais d'autres auteurs (Foldvari et Horanyi, Hechst) considèrent ces lésions comme des manifestations secondaires et non primaires.

III. - Théories endocriniennes

De nombreux auteurs ont incriminé un dysfonctionnement endocrinien (Bertaccini, Fontana, Scolari, Fonrobert). Plusieurs glandes endocrines ont été mises en cause.

Néanmoins, tous ces auteurs n'ont pas expliqué le mécanisme intime de ce processus et très souvent ils se contentent « de donner des statistiques » (Florian et Vertes).

IV. - Théories microbiennes

Parmi toutes les théories sur la nature et l'origine des pemphigus, la théorie infectieuse est celle qui, de tout temps, a réuni le plus de suffrages.

Néanmoins, l'accord sur le germe responsable de la maladie, malgré les travaux de Radaeli, Caterina, Lipschutz, etc..., était loin de se faire lorsqu'en 1935, au IX[e] Congrès International de Budapest, E. Urbach déclara avoir réalisé une encéphalo-myélo-méningite chez des animaux de laboratoire par des injections soit du contenu d'une bulle de pemphigus, soit du cerveau d'un cobaye infecté de pemphigus, ou encore de la peau et de la muqueuse malades ainsi que la rate et les ganglions lymphatiques d'un individu mort de pemphigus.

Il conclut donc que le pemphigus est une maladie dûe à un virus-filtrant.

D'ailleurs, une conclusion analogue résulte des recherches plus anciennes de : Castoldi, Poincloux, Lanford, Gougerot et Brouch, Taniguchi.

Malgré les critiques de certains auteurs (Lenartowicz, Carol, Wellsh, Goldschlag et Fleck, Foldvari, Kwiatkovski), ces expériences furent reprises et confirmées par : Urbach et Wolfram, Binger, Dostrovsky, Gurewitsch et Ungar.

En 1949, Bergamasco et Longhi ont inoculé à la souris blanche des ultra-virus cultivés du pemphigus au moyen de cultures réalisées sur l'œuf embryonné du poulet.

CONCLUSIONS SUR L'ETIOLOGIE DES PEMPHIGUS

Les recherches récentes tendent à confirmer, de plus en plus, l'opinion que les pemphigus ainsi que la maladie de Dühring-Brocq sont dûs à des ultra-virus.

Les conséquences thérapeutiques de cette notion sont très importantes car tous les essais de traitement devront s'orienter vers les médications capables de lutter contre ces virus.

Traitement des Pemphigus

Avant d'aborder les essais thérapeutiques actuels, nous croyons utile de passer très rapidement en revue les principaux traitements essayés jusqu'à ce jour.

Nous comptons suivre le plan suivant :

a) Chimiothérapie.

b) Hormonothérapie et vitaminothérapie.

c) Radiothérapie, pyrothérapie et abcès de fixation.

d) Traitement par les antibiotiques.

e) Traitement par les transfusions sanguines :

- auto-hémothérapie
- sang normal
- immunothérapie
  - vaccinothérapie
  - transfusions de sang de convalescent.

A) Chimiothérapie

Nous n'avons pas la prétention de citer tous les produits essayés dans le traitement des pemphigus. En effet, très peu de médicaments n'ont pas été essayés pour combattre cette affection. Nous nous contenterons donc d'énumérer les principaux d'entre eux.

En premier lieu, on trouve l'*Arsenic* sous toutes ses formes (trivalent ou pentavalent) [Stumpke, Grouven, Oppenheim et Cohen]. Le stovarsol donne parfois quelques bons résultats (cf observation n° 3).

Le *Bismuth* (Rebollo), la *Quinine* (employée en Allemagne sous le nom de Plasmochine), les *sels d'Or* (Gilman), le *sublimé* (Sonnenberg), les *Sulfamides* (Wile)... ont été employés, parfois avec succès, mais le plus souvent avec des échecs à peu près complets.

Lorsqu'en 1931, Veiel utilisa la *Germanine* (Moranyl) qui est l'urée symétrique du méta-aminobenzoyl-paraméthyl-métaaminobenzoyl-1-amino-naphtalène trisulfonate de sodium 4-6-8, on a cru qu'on possédait, enfin, un poduit capable de donner des guérisons durables.

En effet, de très nombreuses observations ont été publiées, signalant des succès certains par l'emploi de ce médicament (Veiel, Aretz, Gougerot et Tabernat, etc...) A la fin de cette étude nous reportons deux observations (n° 1 et n° 5) de malades traités par le moranyl et chez lesquels une très nette amélioration a été constatée. En particulier, le malade de l'observation n° 1 n'a reçu, comme traitement de fond, que du mora-

nyl et, depuis 4 ans, il n'a présenté aucune récidive.

Malheureusement, ces bons résultats ne sont pas constants et souvent on a des rechutes et même des accidents (cf observations n° 1 et 2).

Pour certains auteurs (GERTHER, WOLFRAM), le moranyl agirait beaucoup moins bien sur les pemphigus foliacés et végétants que sur les pemphigus vulgaires et tandis que ce médicament « blanchit » parfois les lésions cutanées d'une façon spectaculaire, son action sur l'éruption au niveau des muqueuses est beaucoup moins nette. Nous avons pu constater l'exactitude de cette remarque chez un malade atteint de pemphigus végétant avec atteinte de la muqueuse buccale chez qui le moranyl est resté sans action (observation n° 2).

Citons enfin, pour terminer, la *Quinacrine* à doses élevées (0 gr. 60 à 0 gr. 80 et même 1 gr. par jour) qui, d'après certains auteurs (FONZANI, BOLGERT), semble donner quelques améliorations.

B) HORMONOTHÉRAPIE et VITAMINOTHÉRAPIE

Considérant les pemphigus comme des maladies de carence, de nombreux auteurs ont préconisé l'administration de doses massives de vitamines (D et C : CORNBLEET, BUTTERWORTH) associées ou non aux extraits endocriniens (thyroïde, corps jaune : BERTACCINI, FERRARI). NATRIN, COMBES et CANIZARES pensent qu'il serait utile d'adjoindre, aux médications habituelles, l'hor-

monothérapie intensive par l'acétate de désoxycorticostérone.

Quant à la *cortisone*, associée ou non à l'*A.C.T.H.* (« pituitary adrenocorticotropic hormone ») il est encore trop tôt pour nous prononcer à son sujet.

COMBES et CANIZARES l'essayèrent chez six malades atteints de pemphigus. Ils constatèrent : 2 échecs, 2 rémissions et dans les 2 autres cas la cortisone n'eut, apparemment, aucun effet sur l'évolution de la maladie.

CANNON, HOPKINS et ANDREWS, chez 7 malades atteints de pemphigus vulgaris et traités par la cortisone (avec ou sans A.C.T.H.), eurent : 2 échecs complets et 5 améliorations considérables mais, d'après ces auteurs, l'action de ces hormones sur le facteur causal du pemphigus est peu probable.

ANDREWS, BRUNSTING eurent quelques rémissions mais, malheureusement, de peu de durée.

Quoiqu'il en soit, l'hormonothérapie et la vitaminothérapie, ainsi que le traitement diététique (suppression du sel entre autres) ne peuvent être que des adjuvants et ne peuvent avoir aucune action sur le germe responsable de la maladie.

C) RADIOTHÉRAPIE, PYROTHÉRAPIE ET ABCÈS DE FIXATION

— Quelques succès par la radiothérapie (MADERNA, PAUTRIER, GREENBAUM) ont été publiés.

— De même on a essayé la pyrothérapie sous forme de malariathérapie (KERL) ou de bains chauds (ALDERSON).

— GOUGEROT et VISSIAN tentèrent de « blanchir » leurs malades par injection sous-cutanée de 1 cc de térébentine. Malheureusement, l'action de l'abcès de fixation est peu durable et quelques jours plus tard on assiste à des récidives.

D) TRAITEMENT PAR LES ANTIBIOTIQUES

— La pénicilline a été essayé avec succès par plusieurs auteurs (HURIEZ et IEBORGNE, CUILLERET et CREYSSEL) mais pour d'autres les échecs ont été à peu près complets (FRANKS, DOBES et ROMANO, RŒDERER).

Mais il est incontestable que la pénicilline agit dans l'infection secondaire (cf. observation n° 1, 3 et 4) et « qu'il est toujours utile de recourir à la Pénicillothérapie générale en tout cas de Pemphigus ou de Maladie de Dühring-Brocq accompagnés de fièvre ou compliqués de suppuration des éléments bulleux » (Pr. GADRAT).

— L'*auréomycine* a été très diversement appréciée. A côté de succès spectaculaires (SENEAR, STAFF, SCHOLTZ, WILLIAMSON, COUPERUS), on note des échecs à peu près complets (BOLGERT, ROTHMAN, MICHELSON). Chez un malade atteint de maladie de Dühring-Brocq (observation n° 4), après un traitement de 20 g. d'auréomycine une guérison, en 8 jours, fut constatée.

Par contre, dans un cas de pemphigus végétant (observation n° 2) et d'une maladie de Dühring-Brocq (observation n° 5), l'auréomycine est restée sans action.

GARNIER, rassemblant les diverses observations françaises et anglo-saxonnes publiées depuis un an, a tenté de faire le bilan provisoire de cet antibiotique : l'auréomycine agirait dans 35 % des cas de maladie de Dühring-Brocq ; elle serait moins active dans le pemphibus subaigu où on obtiendrait cependant 7 p. 100 de guérisons.

Quant à la *terramycine* les essais ont été infructueux (GOUGEROT, COMBES et CANIZARES).

E) TRAITEMENT PAR LES TRANSFUSIONS SANGUINES

1° *Auto-hémothérapie :* Cette méthode, essayée par de nombreux auteurs (GOUGEROT, CIVATTE et BLUM, BECHET, ORNSBY), ne semble pas pouvoir être retenue comme médication de base.

2° *Transfusions de sang normal :* Il en est autrement pour les transfusions sanguines pratiquées par HOLLANDER, WILE et ARNOLD, etc... Sans pouvoir parler de guérison définitive on peut, néanmoins, conclure à des améliorations très nettes car, à part leur apport en protéines qui tend à corriger les effets de l'exhémie plasmatique cutanée, les transfusions sanguines, grâce à leur pouvoir bactéricide, contribuent à la lutte contre le virus éventuel du pemphigus ainsi que contre les autres germes d'infection secondaire.

C'est une méthode qui pourrait être employée chez des malades particulièrement affaiblis qui risquent de ne pas pouvoir supporter une médication beaucoup plus agressive.

3° *L'Immunothérapie :* Nous avons vu, dans le chapitre réservé à l'étiologie du pemphigus et de la maladie de Dühring-Brocq, que, selon toute probabilité, nous sommes en présence de maladies à virus.

Comme nous ne possédons, à l'heure actuelle, aucun médicament spécifique de ces affections, pourquoi ne pas essayer d'apporter, à un organisme qui seul se défend mal, des anticorps qui l'aideront ainsi à lutter contre l'agression microbienne ?

Pour atteindre ce but nous pouvons :

— soit procurer au malade un renfort d'antigènes qui, à leur tour, déclencheront une production d'anticorps : c'est la vaccination

— soit apporter à l'organisme des anticorps tout préparés contenus dans le sang des personnes guéries de la même maladie : c'est la transfusion de sang de convalescent.

Voyons, successivement, ces deux méthodes appliquées au traitement du pemphigus.

a) *Vaccination :* Goez, en 1925, émit l'hypothèse que les pemphigus et la maladie de Dühring-Brocq, ainsi que la variole, la varicelle, l'herpès et le zona, étaient dûs à des virus très proches. Par l'inoculation de l'antigène le plus puissant de ce groupe, il crut pouvoir obtenir des anticorps capables de neutraliser les dits virus.

Les résultats de cette méthode de traitement sont, malheureusement, très variables. A côté de quelques succès (DAVYDOFF, LAWRENCE), on note des échecs complets (KEIL, RILLE).

b) *Sang de convalescents :* En 1936, KUMER fit part, à la Société Viennoise de Dermatologie, de quelques succès obtenus dans les pemphigus, par des injections et des transfusions du sang de convalescents.

Déjà, en 1935, URBACH et WOLFRAM (Vienne) avaient essayé cette méthode chez une femme de 76 ans atteinte de maladie de Dühring. Elle reçut une injection de 10 cc de sang de convalescent, renouvelée le lendemain.

A la suite de ces deux injections on nota un arrêt des poussées. Puis elle reçut 2 gr. de germanine I.V. et l'éruption disparut complètement. Cet état se maintint jusqu'en 1939, date à laquelle la malade mourut d'une hémorragie interne.

A partir de 1940, WOLFRAM entreprit d'appliquer ce traitement sur une grande échelle. Il préleva, au moment où ils ne présentaient plus aucun symptôme, le sang de quatre malades guéris de pemphigus vulgaris et de pemphigus végétant. Plus tard, il préleva du sang sur les malades ainsi traités et il réalisa ainsi une sorte de « traitement en cascade ». Dans le cas de même groupe sanguin il effectuait une injection intra-veineuse, dans le cas contraire, une injection intramusculaire. Etant donné le grand nombre de malades et ne disposant pas suffisamment de sang de convalescent pour pouvoir instituer le nom-

bre de traitements complets nécessaires, sur 21 cas décrits, les uns ont été traités uniquement par du sang de convalescent [20 à 40 cc. répétés 2 ou 3 fois, de 1 à 3 semaines d'intervalles] les autres reçurent, en outre, les médicaments classiques.

Voici les résultats obtenus par cet auteur :

— Sur 10 cas de « pemphigus vulgaires » : 6 guérisons complètes (ne présentant aucun symptôme 18 mois après la fin du traitement).

4 cas ont été guéris uniquement traités par du sang de convalescent.

2 cas ont été guéris par un traitement mixte (sang de convalescent plus médications classiques).

4 cas morts au cours du traitement. A l'autopsie on trouva de graves désordres organiques tels que : symphyse du péricarde, dilatation cardiaque, etc...

— Sur 3 cas de pemphigus foliacés : 3 guérisons par traitement mixte dont un cas mérite d'être signalé.

Il s'agissait d'un malade traité pendant un an par de la germanine et des transfusions sanguines ordinaires, mais dont l'état ne présentait aucune amélioration. Après 8 injections de sang de convalescent on assista à une régression rapide des symptômes. Le malade, revu 20 mois plus tard, n'a présenté aucune récidive.

— Sur 8 cas de maladie de Dühring-Brocq : 8 guérisons dont 3 obtenues uniquement par du sang de convalescent.

En 1945, au Long Island College Hospital, GRACE et HELLMAN essayèrent l'immunothérapie par du sang de convalescent dans deux cas particulièrement graves de « pemphigus vulgaris ».

Le premier malade, un homme de 54 ans, reçut, à une semaine d'intervalle (le 21 et le 27 juin 1945), 500 cc de sang citraté pris de 2 femmes guéries de pemphigus.

Le 30 juin, la température redevint normale, les lésions cutanées commencèrent à se sécher et disparurent complètement le 4 juillet.

Le 26 juillet, nouvelle rechute, nouvelle transfusion sanguine de 500 cc de sang de convalescent et disparition des lésions cutanées.

Le deuxième malade était un homme de 61 ans admis à l'hôpital le 9 juillet 1945 après une maladie de 6 mois. Jusqu'au 11 août, à part des sédatifs et des applications locales, aucune médication ne fut administrée. A cette date, transfusion de 500 cc de sang de convalescent. Après 12 heures on assista à une nette amélioration de l'état général et au bout de 48 heures les lésions cutanées étaient moins douloureuses, moins érythémateuses et commencèrent à rétrocéder. Au 14e jour, toutes les lésions commencèrent à s'épithélialiser.

Néanmoins, le 10 septembre apparition de 2 nouvelles lésions sur la partie antéro-supérieure droite du thorax.

*
* *

Devant ces résultats très encourageants, cette méthode fut essayée chez un malade hospitalisé

au Service de Dermatologie de M. le Professeur NANTA (à Toulouse).

Malheureusement, la forte mortalité et la rareté relative des pemphigus n'ont pas permis d'administrer à ce malade, de très fortes doses de sang de convalescent.

Dans l'observation n° 1 nous parlerons du « donneur » et dans l'observation n° 2 du « receveur ». Nous terminerons par 3 observations de sujets traités de différents moyens et qui nous permettront de tirer des conclusions sur les traitements des pemphigus et de la maladie de Dühring-Brocq.

Observation 1. — Monsieur Ca..., 60 ans, verrier.

En mars 1947 a présenté quelques bulles de dimension nummulaire siégeant sur le thorax. Pas de douleur ni de prurit.

En quelques jours les bulles se multiplient et gagnent le dos et les membres. Les muqueuses sont respectées.

Nikolsky positif. Pas d'éosinophilie dans les bulles.

Azotémie : 0,75. B.W. : négatif.

Diagnostic : Pemphigus chronique à poussées successives.

Le 30 mars l'éruption bulleuse est généralisée. L'état général est très mauvais. On note une température à 38° avec prostration et adynamie. Les bulles se rompent et suppurent.

Traitement : Pénicilline 3.000.000 U réparties en 20 jours. En outre, pendant 4 jours on alter-

ne 0 gr. 50 de stovarsol avec 1 gr. d'hyposulfite de soude.

A la suite de ce traitement antibiotique on assiste à une nette amélioration locale : les bulles se dessèchent sans suppurer.

Le 1er mai, le malade est mis au moranyl qui entraîne une très nette amélioration de l'état général.

Mais dès la 6e injection, apparition d'un œdème avec albuminurie (2 gr.) et cylindrurie.

Examen du sang :

— Lipides totaux : 9 gr. 60

— Sérum albumine : 27 gr. $\frac{S}{G} = 1,17$

— Sérum globuline : 23 gr.

On cesse le moranyl et on entreprend un deuxième traitement à la Pénicilline.

Les poussées éruptives deviennent rares. Les bulles se dessèchent et l'état général s'améliore progressivement.

Fin novembre 1947 : les lésions sont peu nombreuses : ce sont des ulcérations irrégulières et peu profondes siégeant sur les avant-bras et sur les membres inférieurs. On note aussi quelques croûtes assez épaisses. Les muqueuses sont toujours respectées. L'état général est satisfaisant.

Le malade a été revu en mai 1951 en parfaite santé.

Observation 2. Monsieur Pl., 60 ans, agriculteur.

Début de la maladie en août 1950 par une éruption bulleuse au niveau du sillon balano-

préputial s'étendant progressivement à la totalité du gland.

15 jours après, apparition de bulles au niveau de l'ombilic et d'une ulcération dans la région vélo-palatine gauche qui gagne progressivement le côté opposé en se recouvrant d'un enduit blanchâtre.

En novembre 1950, il présente des lésions ulcérées suintantes infectées au niveau de la verge et de l'ombilic avec adénopathies inguinales. La muqueuse anale est respectée. Mauvais état général.

Cytodiagnostic : Présence de cellules malpighiennes souvent réunies en placards, sans halo clair périphérique en général. Présence de nombreux polynucléaires éosinophiles.

B. W. ; négatif. Nikolsky : positif.

Le diagnostic porté à cette date : Pemphigus vulgaire.

Traitement :

— A son entrée au Service, le 31 décembre 1950, il reçut, en 10 jours, 30 gr. d'auréomycine mais on ne nota aucune amélioration. Une nouvelle éruption bulleuse apparut au niveau du crâne et du coude gauche.

Traité pendant 7 jours, sans aucune amélioration, par le stovarsol, on décida d'instituer le moranyl associé à la Pénicilline (600.000 unités pendant 19 jours et 300.000 unités pendant les 12 jours suivants).

Ce traitement s'avère très efficace sur la suppuration des éléments éruptifs et on assiste à un début d'épidermisation des lésions.

Mais le 26 janvier 1951, on trouve des traces d'albumine dans les urines et seul le traitement pénicillinique est maintenu (600.000 unités par jour).

— Cependant, en février 1951, on note une nouvelle poussée bulleuse à la racine de la verge et sur le thorax. L'état général est très mauvais.

— Le 9 février, on injecte 20 cc de sang du malade de l'observation n° 1, le 12 février : 75 cc et le 16 février : 70 cc.

— Le 19 février apparition de nouvelles bulles : dans l'hypochondre gauche et à la commissure labiale gauche.

On recommence la pénicilline (400.000 U. par jour) à partir du 21 février.

— Le 22 février, nouvelle injection de 35 cc de sang de convalescent. L'état général du malade s'améliore très nettement malgré de nouvelles poussées bulleuses.

— Début mai à la place des bulles, apparition d'excroissances papillaires permettant ainsi de poser le diagnostic de pemphigus végétant.

Observation 3. — Monsieur Da..., 60 ans, cultivateur, est hospitalisé en novembre 1946 pour une éruption bulleuse, avec prurit intense, des mains et des avant-bras, de la racine des membres inférieurs et du scrotum.

Les examens de laboratoire furent les suivants :

— liquide des bulles : pas d'éosinophilie
— Biopsie : bulle sous-épidermique
— Eosinophilie sanguine à 1 %.

Diagnostic : Maladie de Dühring-Brocq.

Traitement :

— Stovarsol et Vit. B et C.

- Pénicilline : 2.000.000 U réparties en 10 jours.

Amélioration générale lente, sort guéri en décembre 1946.

En juin 1947, nouvelle poussée localisée aux membres inférieurs, suivie en août d'une deuxième poussée très intense. Les bulles sont très nombreuses mais de très petite dimension.

Une nouvelle cure de pénicilline semble arrêter le prurit et les sensations de brûlures accusés par le malade ainsi que l'infection secondaire.

Le malade est mis au stovarsol (0 gr. 50, 2 fois par semaine). En novembre 1947 l'éruption a presque totalement disparu et le malade quitte le service.

Revu en décembre 1947 : pas de nouvelles poussées.

Observation 4. — Monsieur Ro..., 43 ans, cultivateur, hospitalisé le 19 juillet 1950 pour une éruption érythémato-bulleuse du tronc et des membres avec atteinte de la muqueuse buccale.

En 4 à 5 jours, généralisation des éléments bulleux dont certains ont la taille d'une amande. A côté des bulles on note des lésions érosives résultant de l'ulcération des vésicules.

L'état général est satisfaisant mais le malade se plaint d'un prurit intense.

La biopsie montre que la bulle est sous-épidermique.

B. W. : négatif.

Diagnostic : Maladie de Dühring-Brocq.

Traitement :

Pénicilline : 400.000 unités par jour pendant 20 jours, associée au stovarsol : 0 gr. 50 pendant 4 jours (reprise de la cure de stovarsol après 4 jours de repos. Total : 6 gr. en 20 jours).

— Auréomycine : 20 gr. en 8 jours.

Après une amélioration générale très rapide, le malade quitte le Service guéri le 2 novembre 1950.

Observation 5. — Madame Me..., 57 ans, a présenté de 1942 à 1948 des poussées successives d'éléments érythémato-vésiculeux siégeant surtout au niveau de la muqueuse buccale.

Le traitement par le novarsénobenzol ne semble pas influencer l'évolution de la maladie.

La malade est hospitalisée en novembre 1948.

A ce moment elle présentait des lésions importantes de la muqueuse buccale et du tronc. Les bulles étaient remplies d'un liquide citrin très limpide reposant sur une petite plaque érythémateuse.

Le prurit étant intense, on notait de nombreuses lésions impétiginées sur le corps.

L'œsophagoscopie, pratiquée le 3 décembre 1948, révéla des lésions à la bouche de l'œsophage : muqueuse épaissie, œdématiée, translucide. Les lésions s'étendent accentuées jusqu'au niveau

de la crosse aortique. La muqueuse saigne au contact et on ramène des véritables fausses membranes : on a l'impression d'être en présence d'une brûlure par caustique.

1/3 inférieur de l'œsophage et du cardia : indemnes.

B. W. : négatif.

Biopsie : Bulle sous-épidermique.

Eosinophilie sanguine : 10 %.

Diagnostic : Maladie de Dühring-Brocq.

Devant l'insuccès du traitement au novarsenobenzol, à l'auto-hémothérapie et à la pénicilline, la malade est mise au moranyl en janvier 1949.

— Dès février, on assiste à une amélioration rapide. Les bulles anciennes se dessèchent et finissent par disparaître. Les poussées nouvelles sont moins importantes et s'espacent.

— En novembre 1949, la malade présente une nouvelle poussée limitée à la muqueuse buccale. Le reste du corps est respecté.

— En décembre 1949, la malade est mise à la chloromycétine : on commence par 4 gr. puis 3 gr. par jour pendant 10 jours. Le médicament est bien toléré et le prurit disparaît.

— En février 1950 la malade a une nouvelle poussée. Elle est mise à l'auréomycine (dose totale de la cure 24 gr.) mais sans amélioration très marquée.

— La malade quitte le service en mars 1950 mais les lésions n'avaient pas complètement disparu.

Conclusions

A l'heure actuelle nous ne possédons pas de traitement certain et constant pour le pemphigus et la maladie de Dühring-Brocq.

Néanmoins, nous avons à notre disposition quatre moyens thérapeutiques nous permettant d'agir, dans ces deux affections, avec une certaine efficacité :

1° Le *moranyl* reste encore, malgré ses échecs, un médicament d'une très grande utilité.

2° Le *stovarsol* ne doit pas être méconnu et donne souvent de meilleurs résultats que les médicaments « plus modernes et plus coûteux que lui » (COMBES et CANIZARES).

3° L'*immunothérapie par sang de convalescent* semble être la méthode thérapeutique la mieux tolérée et d'une efficacité souvent remarquable.

Néanmoins, on pourrait formuler trois remarques :

a) « Les pemphigus présentent des rémissions

spontanées que l'on a pu considérer comme des succès thérapeutiques ».

Cependant, les résultats obtenus par les injections de sang de convalescent sont trop constants pour qu'on puisse les attribuer à des rémissions spontanées.

b) « Peut-on considérer les malades ainsi traités comme définitivement à l'abri de toutes rechutes ? »

Du fait de la mortalité élevée et de la rareté relative du pemphigus, on ne peut instituer qu'une immunothérapie incomplète, le taux d'anticorps ainsi reçu par les malades étant nettement insuffisant pour les mettre à l'abri de toute récidive.

c) « Mais on pourrait objecter que le sang de convalescent n'a aucune action spécifique et que son action est analogue à celle réalisée par les transfusions sanguines ordinaires ».

Pourtant, son action, dans les nombreuses observations citées, est tellement nette qu'il nous semble qu'elle n'est pas du tout comparable à celle des transfusions sanguines ordinaires. Par conséquent, ce mode de traitement mériterait d'être plus suivi et surtout administré, chaque fois qu'on est en mesure de le faire, à des doses plus importantes.

4° L'*auréomycine*, malgré ses résultats trop souvent contradictoires, devrait être maintenue, n'ayant pas encore subi l'épreuve du temps.

Vu : *Le Président de la Thèse :*
NANTA.

Vu : *Le Doyen*
LEFEBVRE.

Vu et permis d'imprimer :
Toulouse, le 2 juin 1951.

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université :
DOTTIN.

Bibliographie

ARETZ (H). — Sur le traitement du Pemphigus par la Germanine. *Dermatologische Wochenschrift*, t. 100, n° 15, p. 417 (1935).

BECHET (P.) — Dermatitis Herpetiformis and Lupus Erythematosus. *Arch. of Derm. and Syph.*, vol. 23, p. 578 (1931).

BERGAMASCO (A) et A. LONGHI. — Sur l'inoculation à la souris blanche des ultra-virus cultivés du pemphigus, du lupus érythémateux, du R.A.A. et de la radiculo-névrite de Guillain-Barré. *Archivio italiano di Dermatologia, sifilografia e venereologia*, fasc. 4, p. 241-258 (1949).

BERNHARDT. — Nouvelles contributions à l'étude de l'étiologie du pemphigus et de la maladie de Dühring. *Medycyna* (Varsovie) n° 17, p. 565 (7 septembre 1935).

BERTACCINI (G.) — A propos de l'importance des altérations endocrines et nerveuses dans l'étiologie et la pathogénie du pemphigus. *Archivio italiano di dermatologia, sifilogra-*

fia e venereologia, vol. III, fasc. 4 (avril 1928).

BOUDART. — Influence thérapeutique spectaculaire de l'extrait thyroïdien associé à l'auréomycine dans un cas de pemphigus subaigu malin. *Bull. Soc. Derm.*, p. 311-313 (mai 1950) et p. 562-565 (déc. 1950).

BRAUN, URBACH et WOLFRAM. — Communication au IX^me^ Congrès International de Dermatologie et Syphiligraphie (Budapest 1935) in *Annales de Derm.*, p. 174 (1936).

CANNON, HOPKINS, ANDREWS, COLFER. — A.C.T.H. and Cortisone in diseases of the skin. *The Journal of the American Medical Association*, n° 4, p. 201-206 (janv. 1951).

CAROL, PRANKEN, RUTER, SNIJDERS et WIELENGA. — Recherches sur la présence d'un virus filtrant dans le pemphigus vulgaire. *Arch. für Derm. und Syph.*, vol. 175, p. 265-278 (févr. 1937).

COMBES and CANIZARES. — Pemphigus vulgaris. *Arch. of Derm. and Syph.*, vol. 62, p. 794-802 (1950).

CORNBLEET. — Senear-Usher Syndrome. *Arch. of Derm. and Syph.*, vol. 39, p. 370-371 (1939).

CUILLERET et CREYSSEL. — Pemphigus épidémique à forme très grave, jugulée par la pénicillinothérapie. (Réunion de Lyon : 19 avril 1945). *In Bull. Soc. Derm.*, p. 336 (1945).

DARIER, CIVATTE, TZANCK. — *Précis de Dermatologie*. 5e Edition (1947), p. 241-242.

DAVYDOFF (L.) — Un cas de pemphigus vulgaris guéri par l'inoculation de la vaccine. *Roussky Vestuik Dermatologuii*, t. 8, n° 4, p. 391 à 394 (avril 1930).

DOSTROVSKY, GUREWITSCH and UNGAR. — On the questions of the aetiology of pemphigus vulgaris and dermatitis herpetiformis, Duhring's Disease. *Brit. Journal of Derm. and Syph.*, p. 412 (août-sept. 1938).

FALLOT (R.) — Contribution à l'étude de l'Etiologie et du traitement du pemphigus bulleux chronique grave, p. 17-18. (*Thèse Bordeaux*, 1939).

FLORIAN et VERTES. — Déplacement des facteurs extra-cellulaires et intra-cellulaires causé par le pemphigus. *Annales de Derm.*, p. 344 (1948).

FONROBERT (H.) — Der augenblickliche Stand der Pemphigus forschung mit experimenteller Prüfung der Ouaddelresorptionszeit sowie des Kochsalztoffwechsels. *Arch. für Dermat. und Syph.*, vol. 159, n° 2, p. 343 (1930).

FONTANA (A.) — Rapports entre les glandes sexuelles et le pemphigus végétant de Neumann. *Il Dermosifiligrafo*, an V, n° 2, p. 92 (février 1930).

FRANKS, DOBES et ROMANO. — Penicillin in the Treatment of cutaneous Disease. *Arch. of Derm. and Syph.*, vol. 52, p. 14-16 (1945).

GÉRAT, BAZEX et BOUTE. — Place de la Pénicilline dans le Traitement des Pemphigus et de la maladie de Dühring-Brocq. (Communication à la Soc. franç. de Derm. In *Bull. Soc. Derm.*, p. 57 à 60 (12 février 1948).

GARNIER. — Bilan provisoire de l'auréomycine en dermatologie : Communication à la Soc. franç. de Derm. (14 déc. 1950). In *La Presse Méd.*, vol. 59, n° 9, p. 178 (févr. 1951).

GOUGEROT et coll. — Essais infructueux de terramycine dans un pemphigus et dans une maladie de Dühring-Brocq. *Bull. Soc. Derm.*, p. 499 (1950).

GOUGEROT, CIVATTE et BLUM. — Pemphigus végétant : guérison par le 914 et l'autohémothérapie. *Bull. Soc. Derm.*, p. 1126-1127 (10 juillet 1930).

GOUGEROT et TABERNAT. — Dermatite polymorphe douloureuse atypique de Brocq-Dühring, à forme d'eczéma vésiculeux. *Soc. de Derm. et Syph.*, 4 nov. 1948 In *Presse Méd.* n° 3, p. 54 (janvier 1949).

GOUGEROT et VISSIAN. — Blanchissement de pemphigus et de dermatite de Dühring par abcès spontané ou provoqué. *Bull. Soc. Derm.*, p. 200 à 201 et 364 (1947).

GRACE (A.) et HELLMAN (L.) — Pemphigus Vulgaris : Successful Results Following. Transfusion with Blood from Persons Who Had Recovered from the Disease. *Arch. of Derm. and Syph.*, p. 249 à 252 (1946).

GREENBAUM (S.) and KATZ (S.). Discussion on cases of pemphigus. *Arch. of Derm. and Syph.*, vol. 61, p. 159-160 (1950).

GRIVEAUD et DEVERGIE. La pemphigoïde Seborrhéique (Rapport aux Journées Dermatologiques de Lyon (26-27 mai 1951). In *Bull. Soc. Derm.*, n° 2, p. 90 à 112 (mars-avril 1951).

HECHST (B.). Gehirnanatomische Untersuchungen bei Pemphigusfällen. *Arch. für Derm. und Syph.*, vol. CLXVII, cah. 3, p. 522 (1933).

HOLLANDER. Les transfusions de sang total dans le pemphigus. *The British Journal of Dermatology*, vol. XXXIX, n° 469, p. 450, nov. 1927.

HURIEZ et LEBOROSE. La Pénicilline en Dermatologie. *La Presse Méd.*, n° 10, p. 141 (1946).

LAWRENCE. Atlantic Dermatological Conference (Boston, 19 nov. 1930). In *Arch. of Derm. and Syph.*, vol. 23, p. 782-783 (1931).

LESARTOWICZ. Essais d'inoculation du pemphigus aux animaux. *Przeglad Dermatologiczny*, t. 31, n° 4, p. 422, déc. 1936.

MOLLEURUS, COUPERUS. Senear-Usher Pemphigus treated with Aureomycin. *Arch. of Derm. and Syph.*, vol. 63, p. 403 (March 1951).

OPPENHEIM (M.) and COHEN (D.) — Pentavalent Arsenic Compounds in Treatment of Pemphigus. *Arch. of Derm. and Syph.*, vol. 61, p. 500 à 501 (1950).

ORMSBY (O.) — Pemphigus Atypical. *Arch. of Derm. and Syph.*, vol. 29, p. 147-148 (1934).

PAUTRIER (L.) et M^lle^ A. ULMO. — Guérison d'un cas de pemphigus végétant par le Moranyl. *Bull. Soc. Derm.*, vol. 45, p. 1307 à 1312 (1938).

RŒDERER. — Pemphigus subaigu malin à bulles extensives. Echec de la Pénicilline. *Bull. Soc. Derm.*, p. 151 (Séance du 7 déc. 1946).

SCHOLTZ et WILLIAMSON. — Apparently Good Therapeutic Results from Aureomycin. *Arch. of Derm. and Syph.*, vol. 63, p. 403 (1951).

SCOLARI (E.) — Glandes germinales et pemphigus. *Giornale italiano di Dermatologia e Sifilografia*, fasc. 6, p. 1507, déc. 1929.

SENEAR and STAFF. — Pemphigus Vulgaris : Remission After Treatment with Aureomycin. *Arch. of Derm. and Syph.*, vol. 61, p. 1047-1048 (1950).

SERRI (M. F.) — A propos du traitement de la dermatite de Dühring-Brocq et du Pemphigus par l'auréomycine et le chloramphénicol. *Soc. franç. de Derm. et Syph.* (Filiale Marseillaise : séances d'inauguration : 13, 14, 15 octobre 1950). Editions M. Lecomte (1951), p. 357 à 363.

SONNENBERG. — Un cas de pemphigus chronique vrai traité par des injections de sublimé. *Przeglad Dermatologiczny*, vol. XXVIII, n° 4, p. 622 (déc. 1933).

VEIEL (F.) — Traitement du pemphigus chronique par la Germanine. *Münch med. Wschr.*, p. 2047 (1931).

WATRIN et coll. — Traitement du pemphigus par association de transfusion et d'acétate de desoxycorticostérone. *Bull. Soc. Derm.*, p. 464-466 (17 juin 1950).

WILE et ARNOLD. — Le syndrome de Senear-Usher. *Bull. Soc. Derm.*, vol. 46, p. 1231 à 1247 (1939).

WOLFRAM. — Ueber die Behandlung der Pemphiguserkrankungen mit Rekonvaleszetenblutn. *Arch. für Derm. und Syph.*, vol. 183, n° 2, p. 250 à 277 (30 sept. 1942).